



Application No. 10/004,259
Paper Dated July 26, 2007
Notice of Allowance Dated June 13, 2007
Attorney Docket No. 0116-011833

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : 10/004,259 Confirmation No. 3750
Applicants : Toshikazu TAKASE et al.
Filed : November 1, 2001
Title : ANALYSIS SYSTEM AND ANALYSIS METHOD
Art Unit : 1743
Examiner : Jyoti Nagpaul
Customer No. : 28289

Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Attached hereto are certified copies of Japanese Patent Application Nos. 2000-334236 and 2001-307007 which correspond to the above-identified United States patent application and which were filed in the Japanese Patent Office on November 1, 2000 and October 3, 2001, respectively. The priority benefits provided by Section 119 of the Patent Act of 1952 are claimed for the above application.

Respectfully submitted,

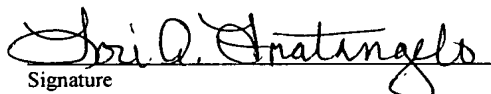
THE WEBB LAW FIRM

By 

David C. Hanson, Reg. No. 23,024
Attorney for Applicants
700 Koppers Building
436 Seventh Avenue
Pittsburgh, PA 15219
Telephone: 412-471-8815
Facsimile: 412-471-4094
E-Mail: webblaw@webblaw.com

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on July 26, 2007.

Lori A. Fratangelo
(Name of Person Mailing Paper)


Signature Date 07/26/2007

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年11月 1日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-334236

出 願 人

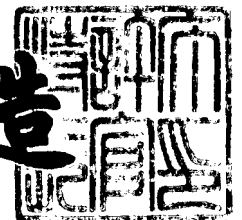
Applicant(s):

日本電子株式会社

2001年11月16日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3100585

【書類名】 特許願

【整理番号】 JE12A09H

【提出日】 平成12年11月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 1/00

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市武蔵野三丁目 1 番 2 号 日本電子株式会社
内

【氏名】 江口恵二

【発明者】

【住所又は居所】 東京都昭島市武蔵野三丁目 1 番 2 号 日本電子株式会社
内

【氏名】 高瀬俊和

【特許出願人】

【識別番号】 000004271

【氏名又は名称】 日本電子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100092495

【弁理士】

【氏名又は名称】 蛭川昌信

【選任した代理人】

【識別番号】 100088041

【弁理士】

【氏名又は名称】 阿部龍吉

【選任した代理人】

【識別番号】 100092509

【弁理士】

【氏名又は名称】 白井博樹

【選任した代理人】

【識別番号】 100095120

【弁理士】

【氏名又は名称】 内田 亘彦

【選任した代理人】

【識別番号】 100095980

【弁理士】

【氏名又は名称】 菅井 英雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100094787

【弁理士】

【氏名又は名称】 青木 健二

【選任した代理人】

【識別番号】 100097777

【弁理士】

【氏名又は名称】 菰澤 弘

【選任した代理人】

【識別番号】 100091971

【弁理士】

【氏名又は名称】 米澤 明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014867

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9100561

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分析システム

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数のサンプルが順次注入されるサンプルラックと、
順次溜まっていくサンプルをリアルタイムでサンプルラックからサンプルピン
に分注するサンプル分注ロボットと、
軽溶媒を蒸発・乾燥させて除去する軽溶媒除去手段と、
乾燥後のサンプルに重溶媒を注入する重溶媒注入手段と、
重溶媒が注入されたサンプルを攪拌する攪拌手段と、
分析用に必要量サンプルを分注するサンプル分注手段と、
サンプルピンを回収するとともに、ターンテーブル上に新たにサンプルピンを
載せるサンプルピン回収・供給手段と、
上記各手段、ロボットを制御する制御手段と、
を備えた分析システム。

【請求項 2】 複数のサンプルが収集されたサンプルラックと、
サンプルラックからターンテーブル上のサンプルピンに各サンプルを分注する
サンプル分注ロボットと、
軽溶媒を蒸発・乾燥させて除去する軽溶媒除去手段と、
乾燥後のサンプルに重溶媒を注入する重溶媒注入手段と、
重溶媒が注入されたサンプルを攪拌する攪拌手段と、
分析用に必要量サンプルを分注するサンプル分注手段と、
サンプルピンを回収するとともに、ターンテーブル上に新たにサンプルピンを
載せるサンプルピン回収・供給手段と、
上記各手段、ロボットを制御する制御手段と、
を備えた分析システム。

【請求項 3】 前記制御手段は、前記ロボット、各手段の処理を選択的にス
キップすることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の分析システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は核磁気共鳴（NMR）装置、質量分析（MS）装置等の分析機器において可能な限り分析を自動化したシステムに関する。

【0002】

【従来の技術】

例えば、NMR装置では測定サンプルは必ず重クロロホルム、重アセトン、重水等の重溶媒に溶かすか、ある一定量以上（10%以上）の重溶媒を有することが必要である。これは一つには、装置を安定化させるNMRロックのためであり、もう一つは、サンプルを移動させる移動相に用いられるクロロホルム、アセトン、 H_2O 等の軽溶媒により異常に強いNMR信号が現れて必要な信号と重なり合ったり、検出感度が低下するため、このような不要な信号が現れないようにするためである。しかしながら、分取LC（液体クロマトグラフィー）等では移動相に軽溶媒が用いられているため、重溶媒への置換は容易ではなく、乾燥させて軽溶媒を蒸発・除去した後、重溶媒を入れる必要がある。従来、このようなサンプルの前処理は、全て人の手で複雑な作業により行っていた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

従来手法では、分取したサンプルをNMRで測定するために、次のような手順で処理を行わなければならない。

- ①フラクションコレクタに溜まっていくサンプルをバッチ処理するため、分析対象の全てのサンプルの注入を行う。
- ②軽溶媒を除去するため、蒸発、乾燥させる。
- ③重溶媒を決められた量注入する。
- ④サンプルと溶媒がよく溶けるように振動を与えたり、攪拌を行う。
- ⑤重溶媒に溶けたサンプルをNMR測定サンプルビンに移す。
- ⑥サンプルビンにラベルを貼り、NMR測定を行う。

【0004】

上記処理において、①においては全てのサンプルの注入が済むまで待たなければならない、15分で1サンプル分取する場合、96サンプルでは約24時間、1

9 2 サンプルでは 4 8 時間と、サンプル前処理に長時間を要し、かつ煩雑な作業を行わなければならなかった。

本発明は上記課題を解決するためのもので、分析のサンプル前処理にかかる時間の短縮と煩雑な作業を可能な限り自動化し、効率的に分析が行えるようにすることを目的とする。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、複数のサンプルが順次注入されるサンプルラックと、順次溜まっていくサンプルをリアルタイムでサンプルラックからサンプルピンに分注するサンプル分注ロボットと、軽溶媒を蒸発・乾燥させて除去する軽溶媒除去手段と、乾燥後のサンプルに重溶媒を注入する重溶媒注入手段と、重溶媒が注入されたサンプルを攪拌する攪拌手段と、分析用に必要量サンプルを分注するサンプル分注手段と、サンプルピンを回収するとともに、ターンテーブル上に新たにサンプルピンを載せるサンプルピン回収・供給手段と、上記各手段、ロボットを制御する制御手段とを備えたことを特徴とする。

また、本発明は、複数のサンプルが収集されたサンプルラックと、サンプルラックからターンテーブル上のサンプルピンに各サンプルを分注するサンプル分注ロボットと、軽溶媒を蒸発・乾燥させて除去する軽溶媒除去手段と、乾燥後のサンプルに重溶媒を注入する重溶媒注入手段と、重溶媒が注入されたサンプルを攪拌する攪拌手段と、分析用に必要量サンプルを分注するサンプル分注手段と、サンプルピンを回収するとともに、ターンテーブル上に新たにサンプルピンを載せるサンプルピン回収・供給手段と、上記各手段、ロボットを制御する制御手段とを備えたことを特徴とする。

【 0 0 0 6 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を図面を参照しつつ説明する。

図 1 は本発明の分析システムの例を示すブロック図で、A は本分析システムであり、外部のシステム B からサンプルの供給を受けて自動的に前処理を行いつつ分析を進めるシステムである。

分取マスシステム1は分取LC装置からサンプルを集めるシステムで、集められる各サンプルにはID情報が付され、集めたサンプルの供給に際しては、スタート信号、最終サンプルの情報、ID情報を発する。フラクションコレクタ2は分取マスシステム1からのサンプルを集めるサンプルラックであり、96×2本のサンプルを収納するマイクロプレート等が用いられる。

【0007】

サンプルラック3は本分析システム内のサンプルラックである。分取マスシステム1、フラクションコレクタ2は本分析システムAの外部のシステムBであり、システムAとシステムBとはコンピュータ制御の速度が通常同期がとれていない。そこで、フラクションコレクタ2からシステム内のサンプルラックに一旦サンプルを移す必要があり、それがサンプルラック3である。サンプルラック3としては、96×2本収納するものを標準とし、大きさはできるだけ小さくするため、外径12mm、長さ120mm程度のサンプルチューブを用いる。96本のサンプルチューブが入るラックのサイズは横100mm、縦180mmで、これが2個必要となる。96穴の標準ラック、96×2のマイクロプレートもここに載せられるようにしてもよい。そして、システム外のフラクションコレクタ2から、サンプルラック3へのサンプル注入はフラクションコレクタ2の位置をサンプルラック3より高くし、マイクロプレート下部からパイプでサンプルラック3につなぎ、落差を用いてリアルタイムで供給する。もちろん、サンプルの入ったフラクションコレクタのマイクロプレートをサンプルラック3に載せるオフラインにしてもよい。

【0008】

サンプル分注XYロボット4は、サンプルラック3から決められた量を吸入してターンテーブル8上のサンプルピン9に分注する。この場合、分注量の変更ができるようになっている。サンプル分注XYロボット4のピペットは、各サンプルの分注ごとに、ピペット洗浄ポート5において、メタノール、アセトン等の軽溶媒を使用してピペット外側が洗浄され、ピペットの内側は軽溶媒6で洗浄する。シリンジポンプ7はサンプル分注用ポンプであり、0.5mL（ミリ・リットル）、1mL、2mL等の選択ができるようになっている。

【0009】

ターンテーブル8は所定の速度で間欠駆動され、上に載せた8個または10個程度のサンプルピンについて、サンプル注入ポジション9においてサンプル分注XYロボットからサンプルが注入され、以後、各ポジションで必要な処理が行われる。また、途中の処理をスキップして高速処理するモードも有している。

【0010】

加熱ヒータブロック10はターンテーブル8上のサンプルを40℃～60℃程度に加熱し、軽溶媒の蒸発を促進させるもので、任意に温度設定が可能である。さらに、窒素ガス源11、外付けヒータ12を有していて、加熱蒸発位置13においては80℃程度に加熱した窒素ガスをサンプルに吹きつけ、軽溶媒を蒸発させている。このとき、加熱温度は任意に設定可能であるとともに、吹きつける窒素ガスの量も可変である。またこの工程は3ステップ程度繰り返すようにし、図2に示すように、それぞれの窒素ガス吹きつけノズルの長さを、図2(a)→図2(b)→図2(c)のように順次長くし、サンプルピン内のサンプル全体に加熱がいきわたるようにする。

【0011】

軽溶媒を蒸発させた後、重溶媒注入位置14において、シリンジポンプ16により重溶媒15（重アセトン、重メタノール等）を注入する。注入量は0.5 mL、0.25 mL、0.12 mL、0.06 mL等の設定が可能である。次いで、攪拌位置17において、攪拌プロペラ、超音波、加振ボルテックス等でサンプルと重溶媒が良く混ざるように攪拌する。攪拌処理を行った後、攪拌プロペラは軽溶媒洗浄ポート18で洗浄しておく。洗浄に使用する溶媒は軽溶媒でも重溶媒でも選択可能であり、軽溶媒使用の時はプロペラが十分に乾燥するよう空気中から廻しさせる。次いで、サンプル注入位置19において、シリンジポンプ21により注入ピペットでサンプルピンからNMRにサンプルを送る。このときの注入量は0.5 mL、0.25 mL、0.12 mL、0.06 mL等の設定が可能である。サンプルをNMR検出器に有効に注入するため、サンプル注入後、接続パイプのデッドボリュームに相当する量の重溶媒をさらに注入し、注入終了後、スタート・トリガ信号をNMRに送る。そして、重溶媒洗浄ポート20で、注入

ピペットの外部および内部の洗浄を行う。

【0012】

NMR検出器22は、内部容積の異なる数種類の検出器、例えば0.5mL、0.25mL、0.12mL、0.06mL等の種類があり、これに応じて注入される重溶媒の量が任意に設定可能である。そして、NMR検出器22の接続パイプの出口をサンプル回収位置23に置き、検出終了後サンプルの回収を行う。このとき、重溶媒を用いてサンプルの送り出しと洗浄も兼ねて行うが、その量は1.0mL、0.5mL、0.25mL等の選択ができるようになっている。

【0013】

回収されたサンプルの入ったピンは、サンプルピン脱着アーム24によりサンプル回収ラック25に収納し、空になったターンテーブル8上に新しい空のサンプルピンが載せられる。このとき、サンプルピン回収ラック25はサンプルピン $96 \times 2 = 192$ 個、空のサンプルピンと回収されたサンプルの入ったピンが混在している。

【0014】

次に、本システムの動作について説明する。

図3はサンプル注入と回収のシーケンスを説明する図である。

分取マスシステム1から順次フラクションコレクタ2へサンプルが供給され、これと並行してフラクションコレクタ2からサンプルラック3へサンプルが注入される。一方、ターンテーブル8には、サンプルピン回収ラック25から空の新しいピンが順次載せられ、このピンにサンプル分注XYロボット4からサンプルが分注され、ターンテーブル8の上で乾燥、攪拌等の処理が行われる。そして、サンプルを回収したサンプルピンはターンテーブル8からサンプルピン回収ラック25へ回収される。

【0015】

図4はサンプル分注XYロボットの動作を説明する図である。

サンプル分注XYロボットは、サンプルラックからサンプルを所定量吸入してターンテーブル上のサンプルピンへ分注し、次いでピペットの外側洗浄、ピペットの内側洗浄を行った後、次のサンプルピンへの分注を行い、以後、この動作を繰

り返す。

【 0 0 1 6 】

図 5 はターンテーブル上の 1 つのサンプルビンに対する処理の時間シーケンスを説明する図である。

【 0 0 1 7 】

サンプルが分注されたサンプルビンは、加熱ヒータにより加熱された後、さらに、加熱窒素ガスにより加熱されて軽溶媒の蒸発、乾燥が行われる。次いで、重溶媒が注入されて攪拌した後、NMR 検出器へのサンプル注入が行われる。NMR 検出器での分析終了後、サンプルが回収され、回収サンプルを入れたサンプルビンが回収され、同時に空の新しいサンプルビンがターンテーブル上に載せられる。

【 0 0 1 8 】

なお、上記の各処理は、図示しないコンピュータ等からなる制御装置により制御されており、その制御プログラムによりいろいろな制御の変形が可能である。例えば、上記ではターンテーブルが 1 ステップずつ回転して順次各処理を行うようにしたが、途中の処理を一部スキップするモードを設け、必要に応じて処理を選択的に行うようにしてもよい。例えば、サンプル分注 X Y ロボットで、サンプルを注入した後、加熱蒸発工程を省略して重溶媒注入ステップに移行し、次いで検出器へのサンプル注入ステップに移行するモード、あるいは X Y ロボットによりサンプルを分注して直接検出器にサンプルを注入するステップに移行するモードも備えられている。さらに、上記説明においては、フラクションコレクタ 2 からサンプルラック 3 へのサンプル供給をリアルタイムで行うオンライン処理としたが、フラクションコレクタ 2 に全サンプルを供給し終わった後、全サンプルをサンプルラック 3 に乗せ、以後上記と同様な処理を行うオフライン処理型としてもよい。

【 0 0 1 9 】

また、上記説明では、サンプル分注 X Y ロボットにより、サンプルラック 3 からターンテーブル上のサンプルチューブにサンプルを分注して順次処理を行うようにしたが、別のところでサンプルを乾燥させ、重溶媒を加えたサンプルの入っ

たフラクションコレクタをマニュアルでサンプルビン回収ラック 2 5 にセットし、途中の処理はスキップして直接 NMR 測定するようにしてもよい。すなわち、サンプルビン回収ラック 2 5 からサンプルビン脱着アーム 2 4 によりサンプルビンを掴み、ターンテーブル 8 上に載せ、途中の処理（加熱、乾燥、重溶媒注入、攪拌）をスキップしてサンプル注入位置 1 9 に運んで、NMR にサンプルを注入する。そして、分析後はサンプル回収を行い、回収されたサンプルの入ったピンをサンプル回収ラックに収納し、新たなサンプルビンをターンテーブルに載せて同様の処理を繰り返す。

【 0 0 2 0 】

図 6 は本発明のシステムの他の例を示すブロック図である。

このシステムにおいても基本的構成は図 1 と同じであるが、検出器にサンプル注入をせず、その代わりサンプルチューブ 3 0 に対してサンプルを注入している点、分析後のサンプルは回収しない点のみが異なっている。このシステムでは分析は別の箇所で行われるので、自動的にサンプルチューブにサンプルを注入する自動サンプリングシステムとして機能している。なお、本システムにおいても、途中の処理を一部スキップするモードを設け、必要に応じて処理を選択的に行うようにしてもよい。また、フラクションコレクタ 2 からサンプルラック 3 へのサンプル供給をリアルタイムで行うオンライン処理でなく、フラクションコレクタ 2 に全サンプルを供給し終わった後、全サンプルをサンプルラック 3 に乗せ、以後上記と同様な処理を行うオフライン処理型としてもよい。

【 0 0 2 1 】

このように、図 1 に示した本発明のシステムによれば、

- ①フラクションコレクタに順次溜まっていくサンプルをリアルタイムでサンプルビンに分注することで、速やかに次の工程に進むことができる。
- ②NMR 測定に必要なサンプル量を分注後、適時加熱されたヒータブロックや適時加熱された窒素ガスで軽溶媒を蒸発させる。
- ③重溶媒を NMR 検出器のサイズで決められた量注入する。
- ④重溶媒はサンプルがよく溶けるように攪拌する。
- ⑤分注器で NMR 測定に必要な量をフロー型 NMR 検出器に注入する。

⑥NMR検出器に注入後、スタートトリガをNMR側に与えることにより測定が開始する。この①から⑥までの作業が全自動で行われるため、スループットの著しい向上が図られ、煩雑な作業から開放される。

【0022】

また、フラクションコレクタからサンプルラックへオンラインでサンプルを供給する以外にも、オフラインで全サンプルを供給し、以後同様に処理を自動化することにより同様にスループットが向上し、煩雑な作業から開放される。また、サンプルをフロー型検出器に注入する以外にも、サンプルチューブに自動的に注入し、別の所で測定する場合においても効率よく分析前処理を行い、煩雑な作業から開放される。

【0023】

【発明の効果】

以上のように本発明によれば、分析の前処理における時間短縮と煩雑な作業の開放による作業の効率化を図ることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の分析システムの例を示すブロック図である。

【図2】 加熱窒素ガスの吹きつけノズル長さを説明する図である。

【図3】 サンプル注入と回収のシーケンスを説明する図である。

【図4】 サンプル分注XYロボットの動作を説明する図である。

【図5】 ターンテーブル上の1つのサンプルチューブに対する処理の時間シーケンスを説明する図である。

【図6】 本発明のシステムの他の例を示すブロック図である。

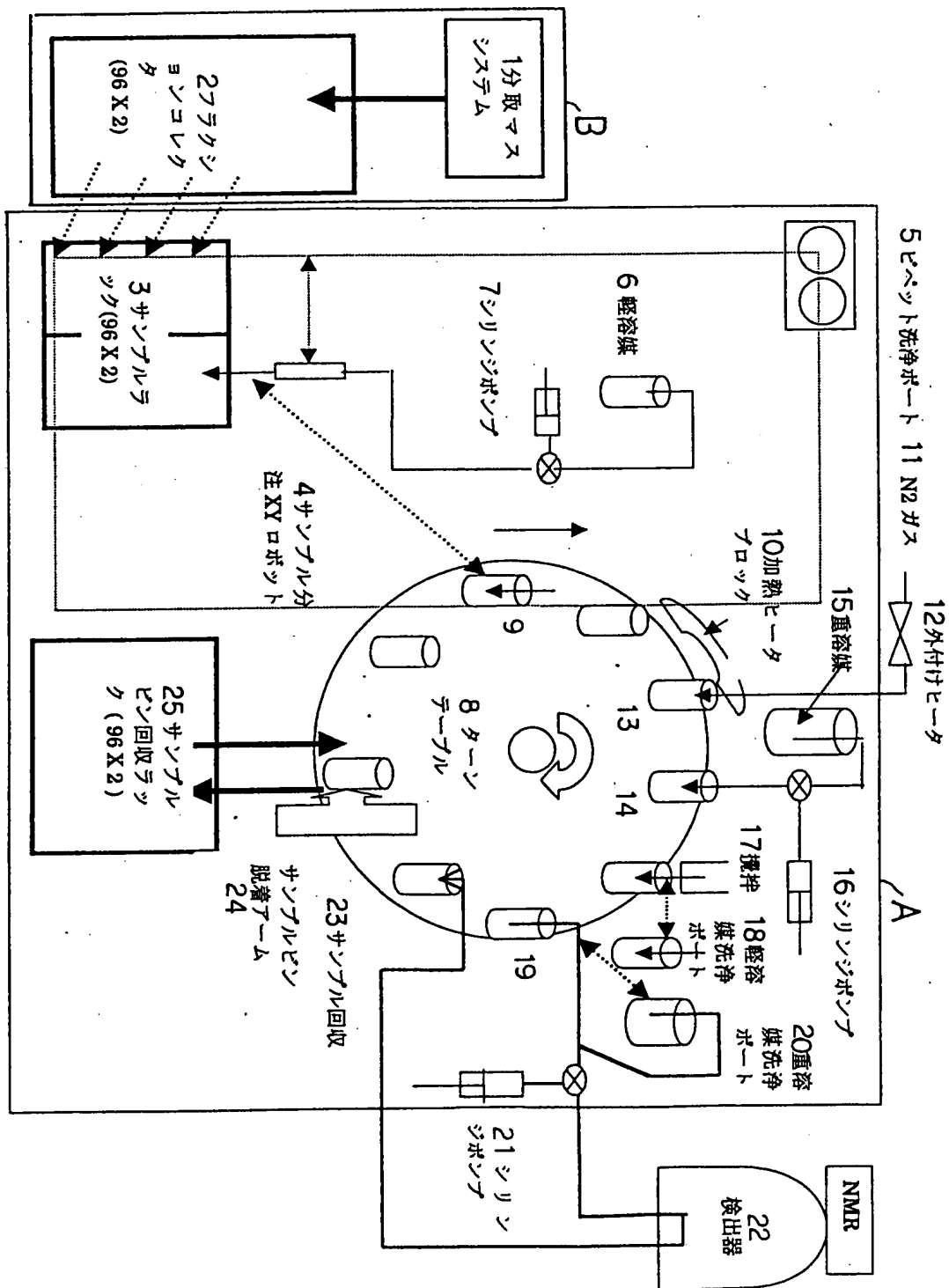
【符号の説明】

1…分取マスシステム、2…フラクションコレクタ、3…サンプルラック、4…サンプル分注XYロボット、5…ピペット洗浄ポート、6…軽溶媒、7…シリンジポンプ、8…ターンテーブル、9…サンプルピン、10…加熱ヒータブロック、11…窒素ガス源、12…外付けヒータ、13…加熱蒸発位置、14…重溶媒注入位置、15…重溶媒、16…シリンジポンプ、17…攪拌位置、18…軽溶媒洗浄ポート、19はサンプル注入位置、20…重溶媒洗浄ポート、21…シリ

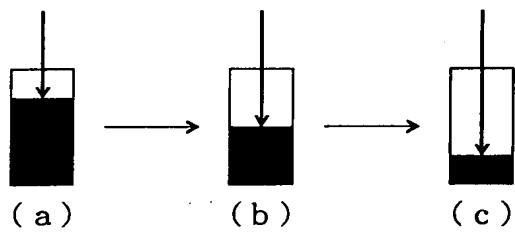
ンジポンプ、 2 2 … N M R 検出器、 2 3 … サンプル回収位置、 2 4 … サンプルビ
ン脱着アーム

【書類名】 図面

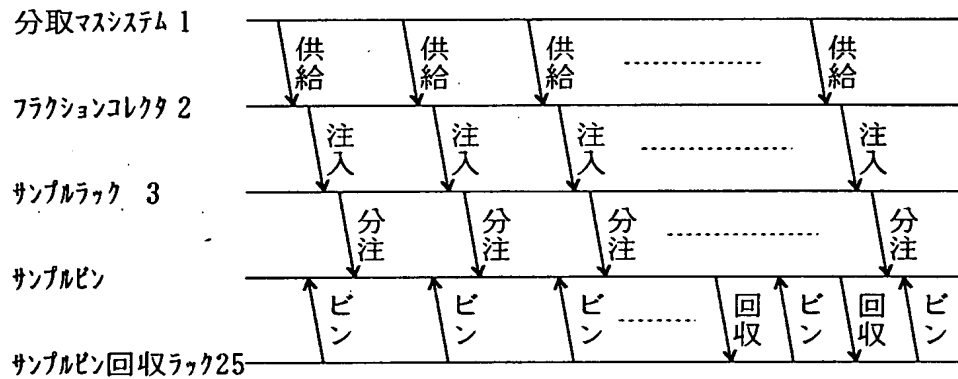
【図 1】



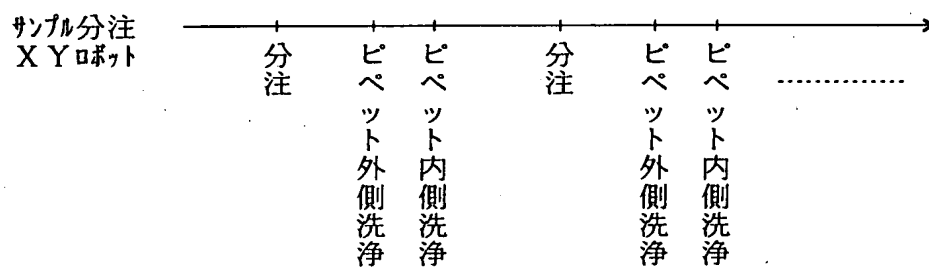
【図 2】



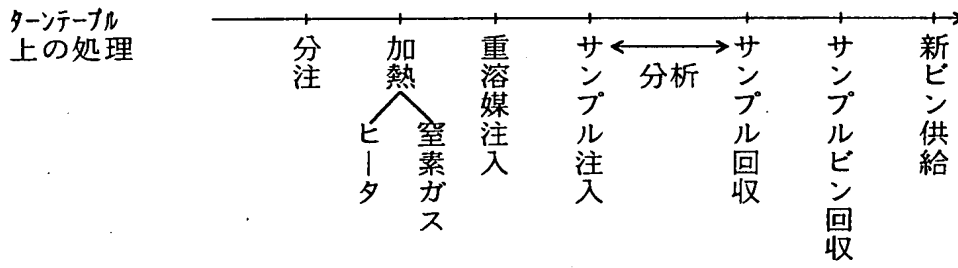
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 分析のサンプル前処理にかかる時間の短縮と煩雑な作業を可能な限り自動化し、効率的に分析が行えるようにする。

【解決手段】 複数のサンプルが順次注入されるサンプルラック（３）と、順次溜まっていくサンプルをリアルタイムでサンプルラックからサンプルピンに分注するサンプル分注ロボット（４）と、 軽溶媒を蒸発・乾燥させて除去する軽溶媒除去手段（１０，１１，１２）と、乾燥後のサンプルに重溶媒を注入する重溶媒注入手段（１５，１６）と、重溶媒が注入されたサンプルを攪拌する攪拌手段（１７）と、分析用に必要量サンプルを分注するサンプル分注手段（２１）と、サンプルピンを回収するとともに、ターンテーブル上に新たにサンプルピンを載せるサンプルピン回収・供給手段（２５）と、上記各手段、ロボットを制御する制御手段を備えるようにしたものである。

【選択図】 図１

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000004271]

1. 変更年月日	1990年 8月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都昭島市武蔵野3丁目1番2号
氏 名	日本電子株式会社